

⑨ 日本国特許庁

公開特許公報

(2,000円)

特許番号(4)

昭和48年1月2日

特許庁長官 聞

1. 発明の名称
置換酢酸誘導体の製造法

2. 発明者

オカモリヒガスミヨシカワチヨウ
大阪府大阪市東住吉区鶴見町1の103

前田 雄三 (はか/名)

3. 特許出願人 郵便番号 540-1

大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地
タナノ タイエイ

(1973) 滋賀穀農業株式会社

代表者 吉利二郎

4. 代理人 郵便番号 533

大阪市福島区鶴見上3丁目42番地

滋賀穀農業株式会社特許部 (電話 06-438-5841)

弁理士 47031 岩崎光

5. 送付書類の目録

(1) 明細書

方大
審査

(2) 委任状

方

(3) 国書原本

通 48-125187

11. 特開昭 50-76072

12. 公開日 昭50(1975) 6.21

13. 特願昭 48-125187

14. 出願日 昭48(1973) 11. 7

審査請求 未請求 (全7頁)

序内整理番号 7043 44

7306 44

6855 44

6855 44

15. 日本分類

16 E431

16 E432

16 E433

30 B4

16 Int.CI:

C07D 213/62

C07D 213/81

C07D 213/84

C07D 215/20

C07D 217/241

A61K 31/44

A61K 31/47

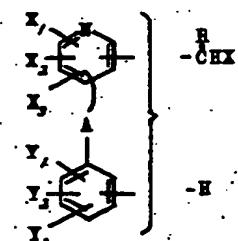
明細書

1. 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

一般式

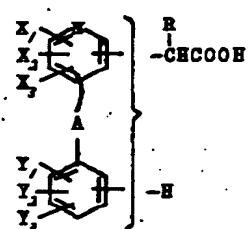


(式中、 $X_1, X_2, X_3, Y_1, Y_2, Y_3$ および A はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、あるいはハロゲンを表わし、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してピリジン環あるいはベンゼン環に結合する脂環あるいはベンゼン環を形成してもよく、 X はハロゲンを表わし、 A は酸素あるいは硫黄を表わす。)

Rは水素あるいは低級アルキル基を表わす。ただし上記一般式中の-CHX 基は2個の置換基により形成されたベンゼン環上に存在してもよい。)

で示される化合物をカルボキシ化反応に付して

一般式



(式中、 $X_1, X_2, X_3, Y_1, Y_2, Y_3, A$ およびRは前記と同意義を表わす。)

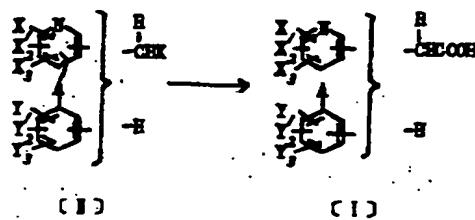
で示される化合物を得ることを特徴とする置換酢酸誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は置換酢酸誘導体の製造法に関し、さらに詳しくは優れた抗炎症作用(抗リクマチ作用も含む)および鎮痛作用を示し、医薬またはその合成中間体として有用な置換酢酸誘導体の製造法に

貢する。

本発明方法の要旨は次式によつて示される。



〔式中、 X_1 ～ X_5 、 X_6 ～ X_{10} および T はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、ジアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、ドリフルオロメチル基あるいはハロゲンを表わし、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してピリサン環あるいはベンゼン環に結合する脂環あるいはベンゼン環を形成してもよく、 T はハロゲンを表わし、 A は酸素あるいは硫黄をあらわし、 B は水素あるいは低級アルキル基を表わす。ただし、上記一般式-CH₂-で表わされる置換基は2個の置換基により形成されたベンゼン環上に存在し

ら選ばれる同一または相異なる 1 ~ 3 個の置換基によって各々ベンゼン環およびピリクリン環が置換されていてもよい有機ハロゲン化合物である。

本発明方法の実施においては通常ベンジル環ハロゲン化物に対して用いられるすべてのカルボキシル化方法を用い得るが、その2、3を例示すると次のとおりである。

ま一例としてはハログンアルキル誘導体〔B〕のハロゲン原子をシアノ基に置換する。この反応は不活性遮蔽（例えば、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ノーメチルユーピロリドン、水、メタノール、エタノール）中シアノ化試剤（例えば、シアノ化鉄一鉄、シアノ化ナトリウム、シアノ化カリウム、ベンジルトリメチルアンモニウムシアナイト）を使用して通常加熱下に実施される。なお、ヨウ化ナトリウム、ヨウ素-ヨウ化カリウムを加えて反応の促進を図つてもよい。次いで得られたシアノアルキル誘導体のシアノ基をカルボキシル基に変換するため加水分解に付す。この加水分解は常法に従つて行え

特開昭50-76972(2)

てもよい。」

本発明方法は一般式〔Ⅱ〕で示されるハロゲノアルキル酸導体をカルボキシル化反応に付して一般式〔Ⅰ〕で示される対応する置換酢酸酸導体をすることを目的とする。

本発明方法の原料化合物(1)は対応するアルコール化合物をハロゲン化水素酸、ハロゲン化チオニルあるいはハロゲン化リンによって常法通りハロゲン化することにより得られる。

この原料化合物〔1〕は一般式において示されるごとくアルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブロキシ）、カルボキシ基、カルバモイル基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ）、アシルアミノ基（例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノ）、トリフルオロメチル基あるいはハロゲン（例えば、塩素、臭素）か

ばよく、酸性条件下あるいは塩基性条件下のいずれでおとなつてもよい。酸としては塩酸、硫酸、硝酸、またはこれらと有機酸（例えば、酢酸）などとの混合物を用いることができ、塩基としては水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられ、水あるいは含水硫酸の存在下で加熱することにより実施される。

さらに他の方法としてはグリニヤール試薬をカルボキシル化する方法がある。すなわち、ハログン化アルキル試薬体〔B〕に常法どおり金属マグネシウムを反応させてグリニヤール試薬をつくり、これに冷却下二酸化炭素を導入するかまたは固体炭酸と反応させ次いで加水分解に付すことにより目的とする置換酢酸試薬体が得られる。グリニヤール試薬の收率向上の為空素気流中で反応を行うこと、ヨウドあるいは臭化エチルなどの添加剤を加えること、その他通常のグリニヤール試薬によるカルボン酸合成の反応条件は本発明方法実験の段にも問題に用い得る。

また、アルカリ金属化合物と炭酸によるカルボ

ン酸の合成法も利用できる。一般にはハロゲノアルキル基導体(1)にブチルリチウムを反応させてリチウム化合物とした後これに二酸化炭素を導入することにより目的化合物(1)を得る。この方法においてブチルリチウムの代りにプロムベンゼンとリチウムまたは砂状ナトリウムアマルガムを用い得ること、二酸化炭素の代りに固体炭酸を用い得ることなども通常のアルカリ金属化合物によるカルボン酸の合成と同様である。

なおこれらのカルボキシル化反応中に変化を受けるビリジン環あるいはベンゼン環上の置換基はカルボキシル化反応前に適当な保護基で保護しておき反応終了後保護基をはずすこと、あるいは反応中に加水分解等の変化を受けた置換基を反応終了後再び修飾して他の置換基にもどすことなども必要に応じて考慮されてよい。

本発明方法においては上記されたカルボキシル化反応に限定されるものではなく、一般式(1)で示される化合物をカルボキシル化して置換酢酸誘導体(1)にする方法をすべて包含するものであ

る。かくして得られた置換酢酸誘導体(1)はさらに分離、精製あるいは製剤化の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウム)、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することが可能である。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸誘導体(1)およびその塩類は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用を含む)または鎮痛作用を示し、医薬またはその合成中間体として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の概要を示す。

実施例1

2-フェノキシ-3-クロロメチルビリジン-5-オキドをジメチルスルホキシド40mlに溶解し、-30°Cでかきまぜながらシアン化ナトリウムのジメチルスルホキシド溶液(46g/45ml)を加え30分間反応させる。冷却後水を加え、エーテルで抽出し抽出液を水洗後炭酸カリウムで乾燥しエーテルを留去すると油状残渣ノヌクタを得る。

得る。アルミニカラムクロマトに付し、50%ベニゼン/ヘキサン溶出部よりノヌクタの6-フェノキシ-3-ビリジンアセトニトリルを得る。

IR_{max} cm⁻¹ 2260.

本品ノヌクタにユロモ水酸化カリウム水溶液10gおよびエタノール10mlを加え水浴上で1時間温流する。エタノールを留去後水を加えて希釈し、塩酸で酸性とした後重炭酸ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで洗浄後活性炭で処理する。次いで塩酸で四回に調整し塩化ナトリウムで飽和しエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去すると2-フェノキシ-3-ビリジンモノオキドを得る。エーテル/ヘキサンより再結晶すると甲子年よりを示す。 IR_{max} cm⁻¹ 2500, 1910, 1730.

実施例2

2-フェノキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)ビリジンモノオキドを四塩化炭素20mlに溶解し-30~0°Cで三臭化リンの四塩化炭素溶液(2.1g/45ml)に20分を要して滴下した後さらに

2.0分間同温度で反応させ、次いで室温で一夜放置する。反応液を氷水中に投入し希炭酸ナトリウム水溶液で中和した後クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後クロロホルムを留去し油状残渣として2-フェノキシ-3-(2-ブロモエチル)ビリジンモノオキドを得る。本品は精製することなく次工程に用いる。

本品ノヌクタを新らたに調製したチトラヒドロフラン10mlに溶解し、窒素気流中かきまぜながら-30°Cでブチルリチウム(1.06mmol)3.3mlを加え10分間反応させた後、乾燥炭酸ガスを2時間半導入する。冷却下に塩酸を加え複合体を分解した後チラヒドロフランを留去し、残渣をエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去し、残渣に希炭酸ナトリウム水溶液を加えて溶解しクロロホルムおよびエーテルで洗浄する。活性炭で処理後塩酸性としエーテルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去する。残渣エーテルより再結晶し甲子年よりの2-(2-フェノキシ-3-ビリジル)プロピオ

ン酸を得る。

5-フェノキシ-3-(2-クロロエチル)ピリジンを用いて同様の結果を得る。

IR ν_{max} cm^{-1} 2600, 1900, 1725.

実施例3

金属マグネシウム 5.2g を窒素気流中かましませながらテトラヒドロフラン 20ml に懸濁し、臭化エチル 2.5ml を加える。この反応液に 5-フェノキシ-3-(2-プロモエチル)ピリジン 1.48g と臭化エチルのテトラヒドロフラン溶液 (0.5 ml / 1.5 ml) を 15 分を要して滴下し、次いで 1 時間還流する。さらに若干のマグネシウム残渣を認めるので臭化エチル 2.5ml を加え 3 分還流する。次いで -15°C で冷却して乾燥炭酸ガスを 3 時間導入する。10% 塩酸で複合体を分解し減圧でテトラヒドロフランを留去し残渣をエーテルで抽出。抽出液を水洗乾燥後エーテルを留去し残渣を希重炭酸ナトリウム水溶液に溶解し、クロロホルム次いでエーテルで洗浄する。活性炭で処理後塩酸で pH 4 に調整後エーテルで抽出。抽出液を水

特開昭50-78072(4)
洗、乾燥後エーテルを留去し、-130 ~ -134 °C の 2-(5-フェノキシ-3-ビリジル)プロピオニン酸を得る。酢酸エチルより再結晶し、-135 ~ -138.5 °C の結晶を得る。

実施例4

5-フェノキシ-3-(2-プロモエチル)ピリジン 2.78g をジメチルズルホキシド 20ml に溶解し、55°C でかきまぜながらシアノ化ナトリウムのジメチルズルホキシド溶液 (530 mg / 4 ml) を加え 2 時間反応させる。冷却後冰水を加えエーテルで抽出。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去し、油状残渣 2.0 g として 5-フェノキシ-3-(2-シアノエチル)ピリジンを得る。
IR ν_{max} cm^{-1} 2250.

本品は精製することなく次工程に用いる。

本品 1.2 g を 20% 水酸化カリウム水溶液 60 ml およびエタノール 60 ml の混液に溶解し、6 時間還流する。エタノールを留去後水を加えて希釈し、塩酸で酸性とした後重炭酸ナトリウムでアルカリ性としてクロロホルムおよびエーテルで洗浄

後活性炭で処理する。塩酸で pH 4 に調整し析出する沈澱を汎取、水洗、乾燥すると -130 ~ -134 °C の 2-(5-フェノキシ-3-ビリジル)プロピオニン酸を得る。酢酸エチルより再結晶すると、-135 ~ -138.5 °C の結晶を得る。

実施例5

実施例1と同様に反応を行い、2-(2-クロロメチルフェノキシ)ピリジンから 2-(2-ビリジルオキシ)フェニル酢酸、-110 ~ -111 °C を得る。

実施例6-7.5

実施例1と同様に反応を行い、下記の化合物を得る。なお下記表中で用いられる略号は下記の意味を表わす。

Me: メチル基	Met: メトキシ基
Et: エチル基	iso-Bu: イソブチル基
Ac: アセチル基	An: アニリノ基
Ca: カルシウム塩	Al: アルミニウム複合体
d: 分解点	

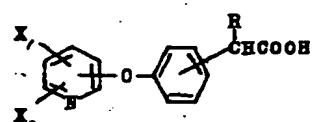


化合物 的代号	名称	R-4-	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	Y ₁	Y ₂	Y ₃	mp(°C)
16		Me	2-0	H	H	-OH	H	H	H	93-94
37		Me	2-0	H	H	-O-H	H	H	H	152-153
37		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	119-120
37		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	92-93
39		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	113-114
60		Me	2-0	H	H	-O-H	H	H	H	119-120
67		Me	2-0	H	H	-O-H	H	H	H	119-120
62		Me	2-0	H	H	-O-H	H	H	H	102.5-102.5
43		Me	2-0	H	H	-O-H	H	H	H	123-124
65		Me	2-0	H	H	-O-H	H	H	H	123-124
65		Me	2-0	H	H	-O-H	H	H	H	123-124
63		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	123-124
47		Me	2-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
67		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	94-95
67		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	94-95
66		Me	2-0	H	H	-O-H	H	H	H	84-85
47		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
67		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	94-95
67		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	94-95
67		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	94-95
50		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
57		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	94-95
52		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
53		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	94-95
54		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
55		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
56		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
57		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
58		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
59		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
60		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
67		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
62		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
63		Me	2-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
6		Me	2-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
63		Me	2-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
64		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
65		Me	2-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
66		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111
67		Me	4-0	H	H	-O-H	H	H	H	110-111

実験例	R-COOH の位置	R-A-X ₁	X ₂	X ₃	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅ (°C)
65	3	Me	4-0	H	2-36	4-36	5-36	7-53~7-56	
69	3	Me	4-0	H	2-36	4-36	6-36	7-36~7-36	
70	3	Me	4-0	H	2-36-(CH ₂) ₄ -	H	Cd	Cd/67d	
71	4	Me	2-0	H	2-36	3-36	5-36	7-29~7-24	
72	4	Me	2-0	H	3-36	6-36	5-36	7-26~7-26	
73	3	Me	6-0	H	2-3-(OH ₂) ₄ -	H	Cd	Cd/63~7-64d	
74	3	Me	6-0	H	3-4-ベンゾ-	H	H	7-20~7-21	
75	3	Me	6-0	H	2-3-ベンゾ-	H	H	7-31~7-32	
76	3	Me	6-0	4-Me	3-36	H	H	7-42~7-42	
77	4	Me	2-0	4-6-ベンゾ-	H	H	H	Cd/2-6~2-17	
78	3	Me	6-0	4,5-ベンゾ-	H	H	H	7-22~7-23	
79	3	Me	6-0	4,5-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	7-31~7-32	
80	3	Me	6-0	H	3-4-(CH ₂) ₄ -	H	H	7-22~7-23	
81	3	Me	6-0	H	3-36	H	H	6-23~7-23	
82	3	Me	6-0	2-36	4-36	H	H	Cd/2-8d	

N¹: 4-EtCOOEt N²: 4-NHOAc

(以下余白)



理し、2-[6-(2-ピリジルオキシ)-2-ナフチル]プロピオン酸を得る。7197~198°C。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人弁理士 岩崎 光廣

実験例	X ₁	X ₂	フェノキシ基 の位置	R-COOH の位置	R	T(°C)
83	H	H	2	3	Me	76~77
84	H	H	2	3	H	110~111
85	H	H	2	5	Me	129~130
86	5-CN	H	2	6	Me	198~200
87	5-COOEt	H	2	6	Me	211~212
88	H	H	3	6	Me	130~131
89	H	H	4	6	Me	180~181
90	3,4-(CH ₂) ₄ -	2	6	6	Me	166~167
91	3,4-ベンゾ	2	6	6	Me	183~187
92	3-Me	4-Me	2	6	Me	153~156
93	4-Me	5-Me	2	6	Me	142~143
94	4-Me	H	2	5	Me	123~129
95	6-Me	H	2	6	Cd	273~275

実験例96

2-(α-プロピエチル)-6-(2-ピリジルオキシ)ナフタリンを実験例1と同様に反応場

4. 前記以外の発明者

ヨウジヤンヒガノガタチヨウ
大阪府岸和田市東ヶ丘町80番地55
ヒロキカツミ
広瀬勝己

手続補正書
〔意見書に代えモト〕

テ字削除

昭和50年12月6日

特許庁長官 略

4. 事件の表示 昭和48年特許願第123187号

2. 発明の名称

置換酢酸樹脂体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4. 代理人

住所 大阪市福島区荒洲上2丁目47番地

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 井理士(6703)岩崎光輔

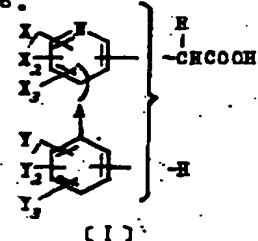
5. 拒絶理由通知の日付 昭和一年一月一日(発送日)
行削除

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1) 明細書第3頁の化学構造式〔1〕を下記のように訂正する。



それは、水和物であり、実施例2・5では5%水和物、
実施例3・6および3・9では1%水和物、実施例6・3、
7・0、7・3、7・7および5・5では1.5%水和物、実
施例1・8、1・9、3・3、3・7、6・1および6・2で
は2%水和物であり、実施例3・6および3・8では4%
水和物である。」

明細書第14頁の表の下に下記の文を挿入する。
「注：実施例2・5のカルシウム塩は1%水和物であ
る。」

以上

(2) 明細書第5頁下から6行目の「表わす。」を
「表わし、-A-橋において例えば-Y-O-はピリシン
環の2位がエーテル結合をしていることを表わし、
X1、X2、Y1、Y2、およびY3の各々の橋において例え
ば-Y-O-は母核の4位をクロルが置換しているこ
とを表わす。以下の実施例においても同様である。」
に訂正する。

(3) 明細書第6頁末行の次に下記の文を追加する。
「注：上表におけるカルシウム塩は実施例2・5の

昭 55 6.14 発行

特許法第17条の2による補正の掲載
昭和48年特許願第125187号(特開昭
50-76072号 昭和50年6月21日
発行公開特許公報 50-761号掲載)につ
いては特許法第17条の2による補正があったので
下記の通り掲載する。

Int.CP.	識別 記号	府内整理番号
C07D213/81		7138 4c
213/84		7138 4c
215/20		7306 4c
217/24		7306 4c
II A61K 31/44		6617 4c
31/47		6617 4c

上補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の欄。

6補正の内容

- (1)特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。
- (2)明細書3頁下から5行、6行、6~5行、4行および3行の「あるいは」を「または」に訂正する。
- (3)同書6頁5行および末行の「あるいは」を「または」に訂正する。
- (4)同書2頁11行および13行の「あるいは」を「または」に訂正する。

以上

手 補 正

←意見書に代えて→

9号判決

昭和55年3月12日

特許庁長官 説

/事件の表示 昭和48年特許願第125187号
2発明の名称

置換誘導基導体の製造法

3補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4代理人

住所 大阪市福島区鶴洲5丁目12番4号55-3-17

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703) 岩崎光

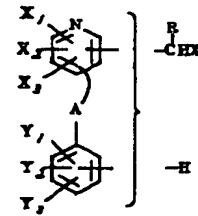
女抵触理由通知の日付 昭和 年 月 日(見落日)



(別紙)

2特許請求の範囲

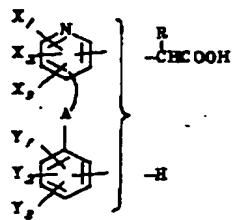
一般式



〔式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、シフノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、またはハロゲンを表わし、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してピリジン環またはベンゼン環に結合する構造またはベンゼン環を形成してもよく、Rはハロゲンを表わし、Aは酸素または硫黄を表わし、Hは水素または低級アルキル基を表わす。ただし上記一

昭 55 6.14

式中 --CH_2^{R} 基は2個の置換基により形成された
ベンゼン環上に存在してもよい。
で示される化合物をカルボキシル化反応に付して
一般式



(式中、X₁、X₂、Y₁、Y₂、AおよびRは
前記と同意義を表わす。)
で示される化合物を得ることを特徴とする置換
酸基等体の製造法。

(以上)

- 6 -